# 19日本国特許庁(JP)

**m**特許出額公開

### @ 公開特許公報(A) 昭61-7281

@Int_Cl_4	識別配号	<b>庁内整理番号</b>	<b>公</b> 公開	昭和61年(198	6)1月13日
C 07 D 513/14 A 61 K 31/54	ACJ ACL AED	8214-4C 6664-4C 6664-4C 6664-4C※審査請求	未請求	発明の数 5	(全19頁)

新規なスルフエンアミド の発明の名称

> 图 昭60-126398 印特

爾 昭60(1985)6月12日 ØH.

❷1984年6月13日母スウエーデン(SE)ூ8403179─8 份先権主張

スウェーデン国エス - 415 06 イヨーテボルイ。アンデ アーネ・エロフ・ブレ ⑦発 明 者

ルスマツツソンスガタン 13ベー ンドストリョーム

スウエーデン国エス・436 00 アスキム。クナツペハル ペル・レンナード・リ 明者 伪発

ンドベルイ

スウエーデン国エス - 435 00 ミョルンリッケ。ローダ ビョルン・ヴアルマー 者

ポルタル97

スウエーデン国エス - 431 83 ミヨルンダール(番地な アクチエボラゲツト・ の出願 L)

ヘツスレ

外2名 弁理士 高木 千嘉 20代 理 人

最終頁に続く

@発 明

1. 発明の名称 新規なスルフエンアミド 2.特許請求の範囲

# 1) 次の式Ⅱ a

(式中、Rio、Rio、Rio および Rio は同一または 異なり、水木、弗木もしくは塩素によつて任 念的に完全にまたは支配的に包換されたアル ャルまたはアルコキシ盖、ヘロゲン、 -CN 、 ·-CFa、-NO2、-COR、-COOR、アリール芸、 **プリーロキシ基またはプリールアルコキシ基** であり、あるいは鼻袋する Ria、Ria、Ria かよ アタ R44の差がペンズイミダゾール 単中の隣接す る炭素原子と一緒になつて単環式の 5-、6-もしくは7-貝珠または二珠式の9−、10∽ もしくは11-貝珠を形成しており、とれら の承は飽和または不飽和であつてよく、かつ N かよび O から選ばれる異常原子を O ~ 3 何 合有するととができ、またとれらの環は1~ 3 個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲ ン好せしくはPまたはCd、スピロ化合物を形 成する4~5個の炭素原子を含有するアルキ レン基から選ばれる1~4個の量換器によつ て任金的に世換されていてよく、または2も しくは4個のとれらの世換法が一緒になつて 1もしくは2個のオキシ芸( \_↓ )を形成し てかり、そしてもしも Ria、Ria、Ria かよび R44がペンズイミダゾール環中の隣接する炭素 原子と一緒になつて2個の母を形成している ときは、それらは互い化雑合していてよく、 R5m は水素またはアルキル基であり、R6m は水 虫またはアルキル弟であり、またはR<sup>5a</sup> とR<sup>6a</sup> とが且いに結合してアルキレン鎖を形成して おり、Rプaは水米、アルキルアルコキシ、アル ケニルオキシまたはアルキニルオキシ基であ り、 R<sup>Ba</sup> は水果またはアルキル基であり、また は R6aとR7aとが、または R7aとR6a とがピリジ ニカム造中の職扱する炭素属子と一緒になつ て環を形成しており、その環化おいて、 Réa および R7a また社 R7a かよび R8aによつて構成 された部分は -CH=CH-CH=CH-、 -0-(CH2)n-、 -CH2(CH2),-,-O-CH=CH-, -NH-CH=CH-, -N-CH=CH- または -8-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- てあり、モレ てりは2、5または4であり、0、8かよび N原子は常に化合物Iaの位置るに結合して ♪り、Rはアルキル、シクロアルキル、アリ

- 5 -

~ 5個の炭素原子を有するシクロアルキル基。 好ましくは10何以下の炭素原子を有するア リール基、またはアリール基中に10個以下 の炭素原子を育し、アルキル基中に1~7個 の炭素原子を有するアリールアルキル基であ る。)であり、R54 が水津または1~7個の 農家原子を有する低級アルキル基であり、Risk が水素または1~7個の炭素原子を有する低 級アルキル基であり、または R5m と R4m とが 共に給合して3個の貸業原子を有するアルケ ニレン鎖を形成しており、 R<sup>74</sup> が水楽、 1 ~ 7個の炭素原子を有する低級アルキル茶、1 ~ 7 個の炭素原子を有するアルコキシ基、各 各が2~5個の炭素原子を有するアルケニル ・オキジ芸またはアルキニルオキジ芸であり、 · R8a が水煮せたは1~7個の炭素原子を有す る低級アルキル基である特許請求の範囲第1

ールまたはアリールアルキル基であり、X<sup>T</sup> は 製薬的に許容しうるアニオンである。) で表わされる新規な化合物。

- 2) 製業的に許容しうるアニオンが C& 、Br 、 Br 、 T 、 BF 4 、 PF 6 せんは Auc & 4 である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
- 3) Ria、Ria、Ria および Riaが同一または異なり、各々が水素、1~7個の炭素原子を有する低級アルコキシ基、クロロ、プロモ、フルオロもしくはヨード、10個以下の炭素原子を有するアリール基、10個以下の炭素原子を有し、アルコキシ基、中に1~5個の炭素原子を有する医級アルキル基、7個の炭素原子を有する低級アルキル基、7個の炭素原子を有する医数アルキル基、3

項または第2項記載の化合物。

- 4) Ria、Ria、RiaかよびRiaが各々水素であり、RiaかよびRiaがメテル基であり、Riaがメテル基であり、Riaがメテル基であり、Riaが水果またはメテル基であり、XiがBP4である特許請求の範囲は1項、第2項または第3項記載の化合物。
- 5) Ria、Ria、Ria かよび Ria が各々水東であり、Ria、Ria かよび Ria がメテルあであり、Ria がメトキシ基であり、Ria が水素またはメトキシ基であり、X が Pia または Aucia である特許請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の化合物。
- 6) 2.4 ジメナル 3.9 ジメトキシ 5豆 ピリド 〔1'.2' : 4.5 〕〔1.2.4 〕 チアジノ〔2.5 a 〕ベンズイミダゾール 1 3 イクムテトラフルオロボレートと2.4 ジメナル 3,10 ジメトキシ 5豆 ピリド

〔1'.2': 4.5 〕 〔1,2,4 〕 - チアジアジノ
 〔2.5 - a 〕ペンズイミダゾール - 1 3 - イウムテトラフルオロボレートとの異性体混合物。

## 7) 一般式 I a

の化合物をa) 酸放鉄下またはb) 非一酸放鉄下で変換反応させることにより式 B a の塩を生成せしめることを特徴とする式 B a

またN かよび O から選ばれる具種原子を O ~ 3個含有するととができ、またとれらの環は 1~3個の炭素原子を有するアルキル差、へ ロゲン好ましくはFまたはCA、スピロ化合物 を形成する4~5個の資素原子を含有するア ルキレンボから遊ばれる1~4個の世換法に よつて任金的に世換されていてよく、または 2もしくは4個のとれらの最換差が一緒にな つて1もしくは2旬のオキシ羔( \_d\_ )を形 成してかり、そしてもしも Ria、Ria、Ria か よび R4m が互いドペンズイミダゾール乗中の 競技する炭素原子と一緒になつて2個の環を 形成しているときは、それらは互いに縮合し ていてよく、 R5g は水果またはアルキル基で あり、 R64 は水来またはアルキル羞であり、 または R5m とR4mとが互いに前合してアルキレ ン値を形成しており、 R74 は水梁、アルヤル

(式中、Ria、Ria、Ria かよびRia は同一または異なり水果、非常もしくは塩素によつて任意的に完全にまたは支配的に置換されたアルヤルまたはアルコヤシ基、ヘロゲン、-CN、-CP3、-Ria、-COR、-COR、アリール基、アリーロヤシ基またはアリールアルコキシ基であり、あるいは隣接するRia、Ria、RiaかよびRiaの基がベンズイミダゾール環中の降後する段素原子と一緒になつて単環式のター、10-もしくは11- 負環を形成しており、これらの環は飽和または不飽和であつてよく、

**- 8 -**

アルコキシ、アルケコルオキシまたはアルキュルオキシ基であり、R<sup>6</sup> は水果またはアルキル基であり、またはR<sup>6</sup> とR<sup>7</sup> とがまたはR<sup>7</sup> とR<sup>8</sup> とがピリジニウム環中の跨接する 世業原子と一緒になつて環を形成しており、 その単において、R<sup>6</sup> かよびR<sup>7</sup> またはR<sup>7</sup> かよびR<sup>8</sup> によつて構成された部分は

- CB=CH-CB=CH-、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、
-O-CB=CH-、-NH-CB=CH-、-N-CB=CH- または
-B-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-であり、そしてpは2、3または
4 であり、0、8 かよび N.原子は常に化合物
単 a の位置 3 に結合してかり、R はアルキル、
シクロアルヤル、アリールまたはアリールア
ルヤル基であり、X<sup>-</sup> は製薬的に許容しうるア
コオンである。)

の化合物の製造方法。

8) 西を触載として反応せしめる特許請求の範

開第7項記載の方法。

- 9) HPP6、HBP4 またはHAuC84を触媒として反応せしめる特許請求の範囲第7項かよび第8 項記載の方法。
- 10) 次の一般式 I a

(式中、R<sup>1</sup><sup>a</sup>、R<sup>2</sup><sup>a</sup>、R<sup>3</sup><sup>a</sup>、R<sup>4</sup><sup>a</sup>、R<sup>7</sup><sup>a</sup> かよ びR<sup>0</sup><sup>a</sup> は特許請求の範囲第1項に記載された とかりであり、R<sup>5</sup><sup>a</sup> かよび R<sup>6</sup><sup>a</sup> は 3 個の世来 原子を有するアルケニレン値の形成により結 合している。)

で表わされる化合物。

11) 活性成分として停許請求の範囲第1項~第

を拍案する方法。

- 17) 特許請求の範囲第1項~第6項のいずれか に記載された化合物を投与することにより哺 乳動物およびヒトにおいて胃腸の細胞保護作 用を生せしめる方法。
- 18) 特許請求の範囲第1項~第17項に記載された、また記載されたと実質的に同様な化合物、医薬品製剤、それらの製造方法かよびそれらの医療のための使用。
- 3.発明の詳細な説明。

本発明は、ヒトを含む哺乳動物において、特に胃酸分泌の抑制および胃肠細胞を保護する作用をもたらすことにおいて重要な治療特性を有する新規なスルフェンアミド塩、ならびにとれらの新規な化合物の製造方法、改新規化合物を含する医薬品組成物、およびこれらを用いて胃酸分泌を抑制し、また胃肠細胞を保護する作

6項のいずれかに配載された化合物を含有する限準品組成物。

- 12) 哺乳動物をよびヒトにおいて胃酸分泌の抑 制に用いるための特許請求の範囲第1項~第 6項のいずれかに記載された化合物。
- 15) 哺乳動物かよびヒトにおいて胃動和胞保護剤として用いるための特許請求の範囲第1項 ~ 飲る項のいずれかに記載された化合物。
- 14) 哺乳動物およびヒトにおいて胃腸の炎症性 痰量の治療に用いるための特許請求の範囲第 1 項~第 4 項のいずれかに記載された化合物。
- 15) 特許請求の範囲第1項~第6項のいずれか に記載された化合物を哺乳動物かよびヒトに 投与することにより胃酸分泌を抑制する方法。
- 16) 特許請求の範囲第1項~第6項のいずれか に記載された化合物を投与することにより哺 乳動物およびヒトにかいて質器の表症性疾患

-18-

用をもたらす方法に関するものである。

例えばローロッパ特許出版 RP - A1 - 0 005 1 2 9 号に記載されているように、一般式 I

(式中、R<sup>1</sup> かよびR<sup>2</sup> は同一または異なり、いずれの位置にあつてもよい水果、アルキル、ヘロゲン、メトキシカルポニル、エトキシカルポニル、アルコキシまたはアルカノイルであり、R<sup>5</sup>、R<sup>4</sup> かよびR<sup>5</sup>は同一または異なり、各々水果、メテル、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシまたはエトキシエトキシであるが、R<sup>5</sup>、R<sup>4</sup> かよびR<sup>5</sup>の金でが水果であるととはなく、R<sup>5</sup>、R<sup>4</sup> かよびR<sup>5</sup>の 2 何が水果であるとをには 3 何目のR<sup>5</sup>、R<sup>4</sup> かよび R<sup>5</sup> ひ R<sup>5</sup> はメテルではない。)

を有するペンズイミダゾール型のスルホキシド

およびとれらの製薬的に許容しりる塩は公知で ある。とれらの一般式Iを有する化合物は、胃 脂浆点の治療に使用するととができる。

とれらの化合物は、胃酸分泌を抑制し、更に 胃細胞の保護作用をも有することが知られてい る。とれらはその抗分泌作用を有することから、 消化性機瘍の治療に使用することができる。

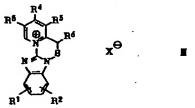
一般式Iを有する優換されたペンズイミダゾールの抗分泌活性は、胃の B<sup>+</sup> 、 K<sup>+</sup>-ATP アーベ 即ち胃の中へ陽子を放出する角ををする酵素の 抑制を介して発現されるととが見出されている。 この酵素は胃粘膜の整顔胞中に局在している。

しかしながら、一般式Iを有する化合物のとの生体内抑制作用は、とれらの化合物そのものによってではなく、1以上の減成生成物によってもたらされている。

本発明により、着くべきととに、一般式Iを ~15~

(式中、Ria 、Ria 、Ria かよび Ria は同種ま たは具種であつて、水素、弗素もしくは損素に よつて任意的に完全にまたは優勢に置換された アルキルまたはアルコキシ茶、ヘロゲン、-CR、 -CPs 、-NOs 、 -COR 、-COOR、アリール基、ア リーロキシ羔またはアリールアルゴキシ羔であ り、あるいは酵袋する Ria 、 Ria 、 Ria かよび R44 の基がペンズイミダゾール環中の静装する 投票原子と一緒になつて単環式の5-、6-5 しくは7~負罪または二環式の9~、10~も しくは11一員環を形成しており、とれらの環 は飽和または不飽和であつてよく、またHPF びのから選ばれる異種原子を0~3個含有する ととができ、またとれらの承は1~3個の段素 原子を有するアルキル基、ヘロゲン好ましくは BまたはC&、スピロ化合物を形成する4~5.個 の炭素原子を含有するアルキレン差から選ばれ

有するスルホキシドの上記の減成反応は、一般 sta



(式中、 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>6</sup> は上記 と同様であり、x<sup>7</sup> は製薬的に許容しりるアニオ ンである。)

を有する新規なスルフエンアミドへの複雑な変 換反応であるととが見出された。

本発明の化合物は一般式 E a

-16-

る1~4個の世換法によつて任意的に登換され ていてよく、または2もしくは4個のとれらの ■格芸が一緒になって1もしくは2個のオキシ芸 (\_j\_ )を形成しており、そしてもしもRia、 Rea 、 Rea および Rea がペンズイオダゾール環 中の興徳する炭素原子と一緒にをつて2個の環 を形成しているときは、それらは且いに縮合し ていてよく、R5g は水素またはアルキル当であ り、 P64 は水果さたはアルキル差であり、また は R54 と R64 とが互いに結合してアルキレン量 を形成してかり、 R7s は水素、アルキルアルコ キシ、アルケニルオキシまたはアルキニルオキ シ基であり、R<sup>84</sup> は水素をたはアルギル基であ 5、またはR4mとR7mとかまたはB74.とR8m.と がピリジェウム環中の隣接する炭素原子と一緒 になつて環を形成しており、その環において、 R6m かよび R7m または R7m かよび R8m にょつて 構成された部分は -CH=CH-CH=CH-、-O-(CH2)p-、
-CH2(CH2)p-、 -O-CH=CH-、 -NH-CH=CH-、
-N-CH=CH- または-S-(CH2)p-であり、そしてp
-CH3
は2、3または4であり、0、8 およびN原子
は常に化合物目 a の位置 3 に結合しており、R
はアルヤル、シクロアルキル、アリールまたは
アリールアルキル基であり、X<sup>-</sup>は製薬的に許容
しりるアニオンである。)
を有する化合物である。

Ria 、 Ria 、 Ria 、 Ria かよび Ria がアルコ キシ茜を表わす場合、好ましくは 1 ~ 7 個の炭

-19-

差を表わす場合、好ましくは、各々アリール基中に10個以下の炭素原子を有し、アルコキシ 差またはアルキル基中に1~7個の炭素原子を 有し、特に好ましくは、各々アリール基中に6個以下の炭素原子を有し、アルコキシ基またはアルキル基中に1~3個の炭素原子を有する基であり、例えばフェニルメトキシおよびフェニルメチルである。

R5\* および R6\* がる個の炭素原子を有するアルケニレン値を表わし、キノリン環を形成していることが特に好ましい。

R74 がアルケニルオキシまたはアルキニルホ キシ基を扱わす場合、好ましくは 2 ~ 5 個の炭 果原子、帯に好ましくは 3 個の炭素原子を有する。

Rガシクロアルキル茄を表わす場合、好ましくは 3 ~ 1 D 個の炭素原子、特に好ましくは 3

素原子、特に好ましくは1~5個の炭素原子を 有する、低級アルコキシ基、例えばメトキシ、エ トキシ、n-プロポキシまたはイソプロポキシ である。

R1. R2. R5. かよび R4. がハロゲンを表わす場合、タロロ、ブロモ、フルオロまたはヨードである。

R1s 、R2s 、R5s 、R4s および R が T リール 基を表わす場合、好ましくは 1 0 個以下の炭素 原子、帯に好ましくは 4 個以下の炭素原子を有 するフエニル等である。

R1ª、R2ª、R5ª かよび R4ª がアリーロキシ 基を表わす場合、好ましくは1 0 個以下の炭素 原子、特に好ましくは 6 個以下の炭素原子を有 するフェノキシ等である。

Ria 、 Ria 、 Ria かよび Ria がアリールアルコキシ基を安わし、かつRがアリールアルキル

- 2 0 -

個の炭素原子を有する。

一般式目 a を有する化合物の中でも好ましい ものは R<sup>1</sup>a 、 R<sup>2a</sup> 、 R<sup>5a</sup> かよび R<sup>4a</sup> の少なくと も 2 個が水果であり、残る 1 または 2 個がメテ ル基であり、 R<sup>5a</sup> が水果であり、 R<sup>6a</sup> かよび R<sup>6a</sup> の少なくとも 1 個がメテル基であり、 R<sup>7a</sup> が水 ままたはメトキシ基であるものである。

本発明による特に好ましい化合物は、2.4 - ジメナル・3.9 - ジメトキシ- 5旦-ピリド(1'.2': 4.5 ] [ 1.2.4 ] ナアジアジノ[ 2.3 - 点] ベンズイミダゾール・1 3 - イウムテトラフルオロボレート かよび 2.4 - ジメナル - 3.10 - ジメトキシ - 5旦-ピリド[ 1'.2' : 4.5 ][1.2.4] ナアジアジノ[ 2.3 - 点] ベンズイミダゾール・1 3 - イウムテトラフルオロボレートの異性体混合物である。

本発明による一般式目のを有する新規を化合

物は強力を酵素抑制物質であり、主としてTT、 K+-ATP アーゼ酵素を抑制する物質である。更に、本発明の新規な化合物は、胃肠の細胞を 作用を有する。本質明の新規な化使用が の形態として、胃臓を ができ、主として、胃臓等を含む疾症を ができないできる。との などの治療に用いるととができる。とれら などの治療に用いるととができる。とれら などの治療に用いるととができる。とれら などの治療に関係を などもことができる。とれら などもことがに、胃臓の などもことができる。とれら などもことができる。とれら などもことがに、胃臓の などもことがに、胃臓の などもことを などもる。

上記の一般式 B a を有する化合物は、下配の 方法によつて製造することができる。

一般式 H a を有する化合物の製造に特に好ま しい酸は、HPP。、HBP4 、HAUCS4 シよび HCSで ある。

一般式I a を有し、式中 R<sup>5 a</sup> および R<sup>6 a</sup> が共 にアルケニレン銀を形成している化合物は新規 な化合物であり、本発明に含まれる。

一般式Iaを有する化合物は新規な化合物であり、本発明に含まれる。

## 方法 a)

一般式 I a を有するスルホキシド Q Q Q 5モルを 5 7 ℃ において CH<sub>5</sub>OH 中の Q 2 M HC 8 5 0 m (HC 8 1 M か L び CH<sub>5</sub>OH 4 9 M ) に溶解せしめ、 7 分間提拌する。 HPF 4、HBF 4 または HAuC 8 4 の 限 1 M を加え、得られる溶液を 1 0 ℃ に冷却する。 一般式 1 a を有するスルフェンフミドの結晶が洗漱し、それを 5 別し乾燥する。

方法 b)

Ηa

一般式 I a を有するスルホキッドを投与した場合、それ自体も生体内抑制物質であるスルフェン酸 I a を経て変換反応が進行するものと思われる。しかしながら、このスルフェン酸は単離することができない化合物であると思われる。スルホキッドからスルフェンアミドへの変換は、2つの異なる経路、即ち、

- a) 膜触媒下経路 および
- b) 非一敗放鉄下経路 を経て進行する。しかし、どちらの経路を経て も、同一のスルフェンアミド目aが得られる。

-24-

一数式 I a を有するスルホキシド Q 0 0 5 モルを CH<sub>3</sub> OH 中の Q2M HC 8 5 0 ml ( HC 8 1 ml かよび CH<sub>3</sub> OH 4 9 ml ) に 3 7 ℃にかいて溶解せしめ、 7 分間提辞する。 得られる溶液を冷却することにより、一般式 II a を有するスルフェンア ? ド が C 8 - - 塩として洗練する。 この洗練物を 5 別し乾燥する。

### 方法 b)

一般式 I a を有するスルホキシド Q Q 1 モルを Q 2 M のメメノール性 HBF4 10 Q m (50% HBF4 2 5 m かよび CH 50H 9 7.5 m) 中に 3 7 でにかいて溶解せしめ、 2 分間提件する。 MeOH 5 Q m を加え、次いでその混合物を 3 7 でにかいて更に 3 分間提件する。その混合物を 5 でに冷却する。一般式 E a を有するスルフェンアミドの結晶が 沈澱し、それを3 別し乾燥する。

更に、本発明は、本発明の新規なスルフエン

臨床用には、本発明の化合物を繰り、直動、 非経口さたはその他の形式の投与のための医薬 品製剤に調製して用いる。数医薬品製剤は、本

- 27-

剤は適当な被膜形成物質で強度するととができる。

一種または一種以上の本発明の活性化合物と 連当なソフトゼラチンカプセル用賦形解との。 合物を含まずるカプセルを用い、ソフトゼラチンカプセルを製造するととができる。また、スペ 性化合物を固形粉状担体、例えばラクトース、 サッカイモ最粉、ソルピトール、マンニトールの ジャガイモ最粉、コースターチ、アンシャン、セルロース 砂準体またはゼラチンカテセル チン、セルロース 砂準体またはゼラチンカテ 合ともできる。

経口投与形態とする場合、晶帯被要剤の形 (enteric conted)とするととができる。この 島部被覆剤は、製薬的に許容しりる局部被覆物 質例えばミツロウ、セラツタまたはアニオンフィルム形成ポリマー、例えばフタル疎酢酸セル 発明の化合物を製薬的に許容しりる担体と組み合わせて含有する。担体は固体、半個体もしくは液体者収削、またはカプセルの形態であるととができる。これらの医薬品製剤もまた本発明の対象である。通常、活性化合物の量は製剤の0.1~9.5 賞量がである。

本発明の化合物を含有する医薬品製剤を経口 投与用の投与単位の形態に関製する場合、各化 合物を固体、粉状担体、例えばリン酸カルシウ ム、ラタトース、サフカロース、ソルビトール、 マンニトール、微粉、アンンに利用が削、 インニトール、微粉、アンンに利用が削、 例えばステアリン酸マダネンクム、ステリン 酸カルシウム、ステリルフマル酸ナトリウムを はびポリエチレンダリコールワックスなど、 合するととができる。使 して顆粒とし、または圧縮して鋭剤とする。便

-26-

ロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメテルセルロース、部分的にメテルエステル化されたメタクリル酸ポリマー等から選ばれたものであり、好ましくは適当な可塑剤と組み合わせて用いる。 活性化合物を含有する錠剤または顆粒を、含有する化合物の種類別に、または活性化合物の含有量別に、または活性化合物の含有量別に区別するため、上記の被優に種々の色素を加えるととができる。

活性物質の典型的な投与量は、相々の製因、例えば各患者母の必製量、投与の方法をよび疾患の違いに応じ、広範囲に変化する。通常、経口をよび非経口投与量は活性物質1~400=/日の範囲で変化する。

突並例 1A + 1B

2,4 - ジョナル - 3,9 - ジョトキシ - 5<u>世</u> - ピリド ( 1'.2' ; 4,5 ) [ 1,2,4 ]ナアジアジノ[2,3 - a ] ペンズイミダソール - 1 3 - イウムテト

ラフルオロポレート (1A) および 2.4 - ジメチル - 3,10 - ジメトキシ - 5<u>H</u> - ピリド [1'.2':4,5] [1.2.4] チアジアジノ [2.3-<u>a</u>] ペンズイミダゾール - 13 - イクムテトラフルオロポレート (1B) (異性体温合物)

方法 a

5-メトキシ-2~[〔(4-メトキシ-3.5 -ジメナル・2-ピリジニル)メナル〕スルフ イニル3-1豆-ベンズイミダゾール(1728、 0.005モル)を0.2 Mメタノール性 HCs(50ml) (費 HCs 1 ml シよび CH<sub>5</sub>0H 4 9 ml) 中 に 辞解し、 37でで7分間提粋した。 換 HBF4 (1 ml) を 報加し、得られた 辞被を 10で に 冷却した。 目的 とする異性体スルフェンアミド生成物の混合物 を結晶性物質として 3別し、 乾燥した。 収量: 1258(60%)、 MMR による分析の結果を 表 2 に 表わす。

-51-

- a ] ペンズイミダゾール・1 3 - イウエクロ ライド(11)

( 方法 b )

5.6 - ジメテル - 2 - [[(4 - メトキシー3 - メテル - 2 - ピリジニル)メテル]スルフィニル] - 1旦 - ベンズイミダゾール(160g、0.005 モル)を0.2 Mメタノール性 HCd (50M)(機 HCd 1 M かよび CH30H 4 9 M)中に溶解し、3 プで7 分間機拌した。得られた溶液を冷却し、目的のスルフェンブミド塩を沈澱させた。生成物をろ別し乾燥した。収量は0.5g(17 が)であつた。HAGIによる分析結果を決2に決わした。

突進例 12

ペンズイミダゾ〔1,2 -  $\underline{b}$  ] ピリド〔1,2,5 -  $\underline{de}$ ] 〔1,2,4 ] ペンゾテアジアジン - 1 4 -  $\overline{f}$   $\overline{f}$ 

方法 b

5-メトキシ-2-〔〔(4-メトキシ-3,5-ジメナル-2-ピリジニル)メナル〕スルフィニル〕-1月-ベンズイミダゾール(3.45g、0.01をル)を0.2 Mメタノール性 HBP4(100 ml)(50 が HBP4 2.5 ml かよび CH 50H 97.5 ml)中に溶解し、57でで2分間提辞した。更にメタノール(50 ml)を添加し、得られた混合物を37でで更に3分間提辞した。得られた混合物を37でで更に3分間提辞した。得られた混合物を5でに冷却したところ、目的とする異性体スルフェンアミド生成物の混合物(1A+1B)が出版した。異性体混合物の形態の生成物を5別し、乾燥した。収量は33g(79ヵ)であつた。NARによる分析の結果を表2に表わす。

突落例 11

3 ~ メトキシ - 4.9.10 - トリメテルー 5里 - ピ リド ( 1′.2′: 4.5 ) ( 1.2.4 )テアジアジノ(2.3

-52-

(方法■)

2-〔8-キノリニル〕-スルフイニル・1旦 ベンズイミダゾール(1508、0.005モル)を 0.2 Mメタノール性 HCd(50 m)(機 HCd 1 m かよび CH 50H 4 9 m)中に部解し、得られた 徳波を 5 プで 7 分間操控した。機 HPPd(1 ml)を 脳加し、得られた溶液を 1 0 でに冷却した。目 的とするスルフェンアミド塩を結晶性物質として て 3 別し、乾燥した。融点 199 C。

出発化合物は下記の方法に従つて製造した。
2 - [8-キノリニル]-チオー1里-ペンズイミダゾールの製造

エタノール(250m)中の塩酸 8 - メルカプトキノリン(500g、Q025モルド費 HCd(225ml) かよび 2 - タロロベンズイミダゾール(386g、Q025モル)を添加した。この混合物を一
映及液した。 2 M NaON を添加して出を 130 K

関整した。解集成分を蒸発させて除去した。得られた混合物を氷水上に注いだ。ろ選かよび CH<sub>5</sub>CN からの再結晶により、目的とする生成物 ( 450g、 65 f ) を得た。融点 215℃。 2 - (8-中ノリニル] - スルフイユル - 1旦-ペンズィミダゾールの製造

CH2Cd2 (100ml) 中 に 格解し、 - 10 で に 冷却した 82 が m - タロロ 過安息 香酸 (342 g、0.016 モル)を、 CH2Cd2 (150ml) 中 に 格解した 2 - [8 - キノリニル] - チォー1旦 - ペンズイミダゾール (450 g、0.016 モル)に、 担定を - 5 で に 維持しながら、 提件下 で 新加した。 - 5 で で 10 分間 提件を 続けた。 との CH2Cd2 - 辞波を、 水 (100ml) に 存 した NaHCOa (269 g、0.032 モル) で 沈 かした。 有機 層を 乾燥し (Na2BO4)、 ろ過し、 次 い で 海菜を 試 な と で 洗 合物を 提件下 で 熱した。 沈 食物に 私加し、 得られた 洗 合物を 提件下 で 熱した。 沈 食を か に 入 の と する 生 成 物 (2.40 g、5 1 ず) ( 融点、 205 で )を 得た。

-55-

			-		阿向方法(職点、 でまたけ3MR)	Ĕ	Ħ	NER	NKE	NACE.	NAR	<b>e</b>	ජ	5	æ	
					の表別	BKR.	NAR	A K	7				NAM	225	BLER	
		•			Φı	874	7	944	744	Aucta	Pnor	744	4204	BF4	B#4	
	9	•	d EI		R OR	-0 R3	-0H3	-0B8	-0H	8H0-	-08.	980-	-OES	(25)	m	
	ものも出生		<b>O</b>	٠	R76	-00E3	-00E1	~00Es	00Es	-0083	-00Es	-00Es	-0088	<b>123</b>	pri	•
-	路段の微胞で合まれるた合物の食物を	A NA		H 10		-0 HS	1980	-0H3	-016	-088	-0B)	-0E3	-0E1	<b>b</b> si	<b>m</b>	
77	題	E E		N N	F4	Ħ	pri	缸	122	m	m	团	ш	M	2	
	報の数数				N.	tri	ద	m	ᇤ	þd	<b>(11)</b>	¤	<b>521</b>	Ħ	Ħ	
	*				3 g K	岀	-00Hs	m	-OUEs	Þ	-00Hs	m	tus .	tri	m	
			,		B26	-0088	m	-00Bs	<b>.</b>	*R00-		ш	<b>N</b>	<b>23</b>	-0E3	
					a.	m	m	202	94	Ħ	100	Ħ	ш	bd	Ħ	
					夏	4	₩.	2A	<b>8</b>	7	33	4	ĸ	• ,	7.4	

	A SECTION ASSESSMENT OF THE PERSON ASSESSMENT	A CH	R28	Rds	R48	30	Ret	R78	<b>3</b> 24	9.	西の方数 (産業、CまたはMK)	报 第 8
E         CFB.         CPB.         E         E         CPB.         E         B M.           E         CFB.         CPB.         E         F         CPB.         CPB.         B M.           E         CPB.         CPB.         CPB.         CPB.         CPB.         B M.           E         CPB.         CPB.         CPB.         CPB.         CPB.         CPB.         CPB.           E         CPB.         <	2	H	<b>1</b>	-088	=	# P	<b>8</b>	nt	100	B74		
CORRADOR	. 00	世	180-	-0B3		8		txi	bsi	<b>B F</b> 4		
E         -0EB         -0EB         R         -0EB         R         -0EB         B         A         -0EB         B         A         -0EB         B         A	•	m	-0Bs	-CH3	bd	ini	Ħ	-00H3	ù	<b>P&amp;4</b>		
E         -0E3         -0	<b>=</b>	Ħ	-OHS	-083	(21)		-OHS	-00%	m	BF4		
H         H         CH         CH <td>=</td> <td>世</td> <td>180-</td> <td>-083</td> <td>M</td> <td>m</td> <td>-0E3</td> <td>-00B</td> <td>ш</td> <td>70</td> <td></td> <td></td>	=	世	180-	-083	M	m	-0E3	-00B	ш	70		
H         OH3         H         OH3         H         PF4           H         H         H         CH3         CH3         H         PF4           H         H         H         CH3         CH3         CH3         CH3         PF4           CH3         CH3         H         CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         PF4           CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         PF4           CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         PF4         PF4           CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         PF4         PF4           CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         PF4         PF4           CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         CH3         PF4           CH3         CH3 </td <td>: 2</td> <td>to</td> <td></td> <td>Ħ</td> <td>m</td> <td></td> <td>-B0B0</td> <td><b>E</b></td> <td><b>b</b>0</td> <td><b>P4</b>9</td> <td></td> <td></td>	: 2	to		Ħ	m		-B0B0	<b>E</b>	<b>b</b> 0	<b>P4</b> 9		
H         H		<b>1</b> 11	-0H3	******	늆	Éπ	-083	80	-048	316		
H         H         H         -083         -084 <td>. =</td> <td><b>=</b></td> <td><b>,</b></td> <td>ba</td> <td>Ħ</td> <td>803</td> <td>-088</td> <td>*80~</td> <td>m</td> <td>31.4</td> <td></td> <td></td>	. =	<b>=</b>	<b>,</b>	ba	Ħ	803	-088	*80~	m	31.4		
-08.8         -08.8         -08.9 <th< td=""><td><b>₩</b></td><td>缸</td><td><b>123</b></td><td>ta</td><td>×</td><td>쩚</td><td>-0E</td><td>₹HO-</td><td>ᄪ</td><td>70</td><td></td><td></td></th<>	<b>₩</b>	缸	<b>123</b>	ta	×	쩚	-0E	₹HO-	ᄪ	70		
E         -OES         E         -OES         COURS           E         -OES         E         -OES         COURS           OES         -OES         E         -OES         COURS           -OES         -OES         E         -OES         -OOES           -OES         -OES         -OES         -OOES         -OOES           -OES         -OES         E         -OOES         -OOES           E         -OOES         E         -OOES         -OOES           E	2	F 9	-0B	<b>1</b> E0-	<b>18</b>	×	-0As	-OOK20B-CH2	-083	<b>7</b> 0		
R         -068         H         -068         -068         -068         -068         H         -068<	1	-OH	-OE.	-083	180-	*	-0H	-00Hs	-0H3	742		
H         -068         H         -088         -068         H         -068         -068         -068         H         -068         <	<b>—</b>	, pri	- dB	-0E3	100	m	-088		-0 R 3	748		
-016.3         E         -016.3         E         -016.3		妇	-0Ks	-0K3	-08	123	-0Hs	-00H3	980	Au044	_	
OFE, IT         OFE, IT <t< td=""><td>, <sub>2</sub>2</td><td></td><td>m</td><td>-083</td><td>A B</td><td>M</td><td>-0E</td><td>-00E20B-DE2</td><td>-0B3</td><td>114</td><td></td><td></td></t<>	, <sub>2</sub> 2		m	-083	A B	M	-0E	-00E20B-DE2	-0B3	114		
H         E         -083         H         -084 <td>23</td> <td>JA DE</td> <td></td> <td>\$E0-</td> <td>-088</td> <td>m</td> <td>-083</td> <td>-00Ks</td> <td>E P</td> <td>748</td> <td></td> <td></td>	23	JA DE		\$E0-	-088	m	-083	-00Ks	E P	748		
H -0Rs -0Rs -0Rs R R -0Rs -00Rg0R-0Rs R -0Rs R -0Rs R -00Rg0R-0Rs R -0Rs R -0Rs R -0Rs R -00Rg0R-0Rs R R R -0Rs R R -0Rs R R -0Rs R R -0Rs R -0Rs R -0Rs R R R -0Rs R -0Rs R R R -0Rs R -0Rs R -0Rs R R -0Rs R R R R -0Rs R -0Rs R R R -0Rs R R R -0Rs R -0Rs R R R -0Rs R R R -0Rs R -0Rs R R R -0Rs R -0Rs R R R -0Rs R R -0Rs R R R -0Rs R -0Rs R R R -0Rs R R R -0Rs R R -0Rs R R -0Rs R -0Rs R R R -0Rs R	22	m	Ħ	E P	-083	m	-0E3	00E2GB-GE2	-0 E3	Vant.		
H	23	Ħ	-0K\$	-083	tzi	, m	-0H3	-00E20B-0H2	-083	40		
H H H -018 H -018 H -018 -018 -018 0018 0 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	7	A REP		m	-OBS	'n	-0E3	-OGE GE-CH2	-OES	70		
H H -0H3 H -0H3 -0H2 -0H20H-0H2  H H H -0H3 -0H20H-0H2  H H H -0H3 -0H20H-0H2  H H -0H3 -0H30H-0H2  H H -0H3 -0H30H-0H30H-0H30H-0H2  H H -0H3 -0H30H-0	12	m	m	世	EO	ш	₹ED-	-00H90H-0H2	-0H3	748		
R         R         COR20E=CH2           R         E         COR20E=CH2	26	m	tzi	-OBs	þst	tat	-0H4	-00E10B-0H2	-0H3	Au024	_	
H H -018 H -018 -018 -01820=0H H H -018 H -018 -0108130H H H -018 H -018 -0108130H H H -018 H -018 -0108131H H H -018 H -018 -0108131H	27	bi	txi	-00Hs	tet	四	120-	-OOK2OB-CHS	-083	11	•	
H H -00H3 H H -0H3 -0(CH2)3CH=CH2 H H -0H3 -0(CH2)3CH3 H H -0H3 H H -0H3 -0CH(CH3)2 H H -0H3 H H -0H3 -0CH(CH3)3	8	Ħ	M	-00Hs	M	Ħ	-088	-00E20=0E	-OH	80		
H H -0H3 H -0H3 -0(0H2)10H3 H H -0H3 -00H(0H3)1	23	m	西	-0BB	Ħ	m	-088	-0(CH2)SCH-OHS	-OH?	Audi.	-	
H H -00H(0H3)2 H H -00H3 H H -0H3 -00(0H3)3	30	m	ш	-00E3	tos	m	-083	-0 (DES) SUES	-OH?	80		
E E 0Es 06(0Es)s	<u> </u>	Þ	bd	-00Es	bi	bd	-0 K.	-00E(0E3)2	-OB\$	944		
	6	Ħ		-0081	Ħ	ш	-0H¢	-0d(0Es)s	-OR3	BP4		

-00E2  -00E2  -00E2  -00E2  -00E2  -00E3	ACADO.	R	11.2 E	R 3 6	R48	18 S.	R 68	R78.	18 B	Q,	間 足 才 益 (制度, でまたは Nur)
日         一の日3         一の日3         一の日3         一の日3           日         一の日3         日         一の日3         日           日         一の日3         一の日3の日3の日3         日           日         一の日3         一の日4の日3         日           日         一の日3         一の日43         日           日         一の日3         一の日43         一の日3           日         一の日3         一の日43         一の日3           日         一の日3         一の日3         一の日3         一の日3	33	<b>24</b> .		-COR.	ъ	Ħ	-0 Ks	-OCHPORICH(ORE)E -CES	-083	70	
<ul> <li>日</li></ul>	. <del>4</del>	m	€ HQ	-00Es	100	ш		-0E(OB\$)\$	-083	386	
R         -0-60         E           E         -0E         -0E         -0E           E         -0E         -0E	22	Ħ	-083		- OB	ᇤ	-083	-00E20E-0E2	-0E.	864	•
-0082083 E -08(083)3 E -08(083)3 E -08(283 -083 -083 -083 -083 -083 -083 -083	ж. 20	ps	æ	0	ᄨ	Ħ	120-	EB00-1	-0E	Audla	
-000083 E -08(08)3 B E -0883 -	37	Ы	<b>133</b>	OUR OUR O	<b>E</b>	ш	. THO	₹ <b>1</b> 00-	-083	944	
-0E(0E) 9 E -0CE3 -0E3 -0CE3 -0E3 -0CE3 -0E3 -0CE3 -0E3 -0CE3 -0E3 -0CE3 -0CE3	. 23	Ħ	JOH 8	-0000B	<b>izi</b>	m	-086	-OGE2 GB=GH2	-0B3	574	
-0(0Ha)s E -00Hs -0Hs -00Hs -0Hs -00Hs -0Hs -00Hs -0Hs -0Hs -0Hs -0Hs -0Hs	95	tes		-OH(OHB)8	m	m	\$E0-	-00E20E=0E2	-0B	40	
-00E2 -0E3 -00E3 -0E3 -00E3 -0E3 -0E3 -0E8 -0E8	9			-0(08))	ш	ш	-0 Hz	-00K20H-0H2	SHC-	Auc 14	
-00Es -0Es -0Es -0Es -0Es -0Es -0Es -0Es	=		-0E3	-0083	-0B3	#	##. P	-00Bs	-0HS	14	٠
-000Es -0ES -000ERS -0ES -000ERS -0ES -0ES -0ES -0ES -0ES	42	m	OB3	-00K	PD.	ш	-083	\$ HO-	Ħ	Angre	
-000ER -0ES -0ES -0ES -0ES -0ES -0ES -0ES -0ES	¥	₩.	180	*Bodo-	10	ы	-088	-00Hs	-0H3	jaa	,
-000gHs -08s -0Hs -0Hs -0Hs -0Hs -0Hs -0Hs	7	, pa	-083	-0008	-CHS	m	-CH3	ш	-083	켬	
-083 -083 -028 -083	45	to	-083	-000gHs	-OB3	跋	-08,	-OGB3	-083	Augs	
-085 -085 -085 -085 -	9	ᄧ	-033	£80-	PHO-	-085 -089	-089	-00B3	OB.	B94 ·	
-02Es -0ES	- 4	Ħ	<b>1</b>	-dBs	- GHS	Ħ	-CH3	-OEs	SE P	<b>197</b>	
T De Re	8	Ħ	-083	-02Es	-0H	ш	-0 Ks	-odH <sub>0</sub>	JOH H	. 40	
	4	œ	-083	一〇2氏5	-0H	m.	-0H2	-00Kg	teri	944	
-0H(0H2)2	8	Ħ	igo Po	-0H(0H3)2	-0B3	111	-088	-00Bs	-OHP	BF4	

が開発され	=	R28	35E	4	300	Rda	R7&	1188	Q.	(商品、でまたは314円)
5	<b>M</b>	-0B\$	-04(0E3)2	-083	, sai	-0E\$	-033	2 HO	Aud	
25	<b></b>	\$ B00-	-Br	-00Bs	<b>&gt;</b>	-0H\$	-ODKs	CHS	166	
33	m	-00B3	181	-00H3	×	-089	1088	æ	374	
3	121	-0.8HS	RO-	H SHED-	<b>#</b>	. 120-	-00K3	표	* FORT	
55	111	-02Hs	<b>**</b> 0	-02 E.S	Œ	-OH3	-00gEs	and	40	
98	3	-ORs	-00H3	-0 B.	벎	-0Es	-00H3	-0K3	ų, D	
22	-0 B		-00Hs	- CR3	mi	-0E,	-0083	-d#	984	
80 80	-083	<b>=</b>	-00E3	THO-	<b>=</b>	-016	-00H3	EHO-	7007	
80	-00Bs	<b>103</b>	-008	9	ᇤ	**************************************	\$500-	-083	784	
9	M	<b>70-</b>	<b>50-</b>	701	,001	180-	-0683	100	70	٠.
19	m	. <b>1</b> 80-	-08 <sub>4</sub>	m	122		-00E	SH S	-Calls Audit	
62	Ħ	-0B)	-0(0H2)40H5	-ORs	Ħ	-0 153	-00H3	FHO-	40	•
63	<b>(23)</b>	boj	-02 Ks	₩	<b>b</b> d	-0H8	-OUR2CB-CH2	-des	744	
3	M	<b>=</b>	-0 0Rs	₩	æ	-0H8	-0(0H2)20H(0H3)2 -0H3	2 -0H3	748	
99	<b>53</b>	世	-0(0H\$)1	m	<b>111</b> -	-084	-008208-082	1 HD-	40	
99	. 131	<b>b</b> al	0	tol	缸	. <b>180-</b>	-00E3	-0E	744	
67	ш	td	* OR-	tsi	ᇤ	-081	-0083	-08¢	BF4	
40	c	T.	ł.	=	þ	5		6	. 0	

t xum )																		
(R.A. CECKNB)																	•	
Φ <sub>4</sub>	74	9F4	80	Au Câ.	384	Au084	944	70	Au084	<b>PB4</b>	984	PF4	944	10	374	784	276	ě
13 B	-0285 PF&	m	-083	-0B3	竝	-085 Aud8	-0285 PF4	-0E3 O.	SHO-	-0 B3	-CES	1323	m	<b>m</b>	Ħ	ш		
R78	-00H3	-0Bs	-083	tat	-0E3	-00 z Els	-0083	-odrice-ors	-0083	-0088	-00H3			- 2 11 0	- 8 H D		-CE 2 CE 2 CE 2 CE 2-	
R66	Œ	-0H3	ш	- OH3	£80~	\$30-	<b>53</b>	缸	-0H)	-088	100	-0420E20E20-	-CERCEZEE?O-	-0K2OH2OH2OH2-	-0112062062082-	-0420E2GE28-	<b>B</b>	;
19 E	100	<b>m</b>	H	tu	ස	m	Ħ	tat	Ħ	<b>123</b>	ы	늂	m	M	m	ᇤ	M	
n ta	m	H SHO-	-0 E8	-0H2	-ORg	.0E3	<b>#</b>	-0 R3	M	M	加	×	Ħ	ш	₩.	Ħ	Ħ	
48 F.		-0E3	-0E	-0E3	-083	<b>5</b> 0	-0088	Ħ	-012	\$ OR-	<b>40-</b>	ᅜ	ᆲ	m	Ħ	έst	ш	
R26	- 688 - 688	-0E3	<b>1</b> 80-	-0 E	tet	-0E;	tat	- 683	m	ᇤ	ш	put	OUE,	Ħ	OCHS	ᇤ	8 800	
R.	ㅂ	125		100	HORS	₩.	m	m	m	四	Ħ	121	ø	œ	世	<b>8</b> 45	ш	
N REPER	69	5	2	72	73	7	25	%	11	78	79	8	<u>~</u>	83	23	· <b>Z</b>	88	

定または XLR)	,										٠	٠							- 1 + 1
更								•									•	•	
Φ,	984	H	70	90	984	90	<b>+</b>	374	984	40	44£	90	F	40	744	<b>964</b>	944	PAd	74
3. 8.	tet	w	ш	CH3	tut	ni	tai.	ш.	Ma	⊯	0B3	OHS	pd	m	OBS	Ħ	ш	bat	Ħ
R78	OOKS	OCES	OORS	OUES	0083	0083	OOKS	CORP	0088	OOKS	0088	OUES	\$E30	OCES	OOKS	OOES	OCES	OGES	
Refe	nd	0 H3	m	<b>to</b>	OB.	Э. Н. С.	<b>111</b>	083	OES	Ħ	<b>12</b> 1	OH3	OES		<b>1</b> 22	ORS	OES	ш	ORB
73.5E	**	<b>=</b>	<b>=</b>		<b>233</b>		ᇤ	100	<b>b</b>	m	m	ш	ᇤ	m	bt	121	æ	田	叫
4	Ħ	ppd	mi	æ	tot	Ħ	Þ	世		ы	bd	<b>M</b> .	ind:	<b>123</b>	i bod	Þ	<b>30</b>	Ħ	Þ
R 3.6					•	œ	×	Ė	pat	ш	æ	×	ţzi			Ħ	<b>H</b>	OCHA	OOHs
H2#	-04 B 0 4 0 0 -	~0 M A 0 0 ~	-08 F 80-	-06400-	-0012010-		<del>\</del>	(O)	) <b>14</b> 00	0073	000	\$400	OCF2CHP2	OCF2CHP2	OGFICEP	CORICTS	OURF	OUEF2	BARDO
#1#	to	122	120	ш	tot	缸	121	Ħ	M	M	m	, <b>m</b>	pui.	m	ш	tat .	_ <b>I</b> II	ш	Ħ
果施阿洛	. 87	88	68	9	2	83	50	9.4	95	96	44	. 8	66	100	101	102	103	104	105

487(e,2H), 710~770(m,3H), 7.75~

80(m, 1H), 937(s, 1H)

実施例 1 ~ 5 、7、8、10、11 および 1 3 に よる化合物の同定データを、下配の畏2 に示す。

	表 2	7A T BURLINES AND	157(d, 3H), 250%LU253(20, wally
実施列でよる化合物	YMR データ(90MEs) John (CD30M)	7B	3H), 520(q,1H), 727-750(m,2H),
14)	253(8,3H), 263(8,3H), 397(8,3H),		7.60~7.83(m, 1H), 8.13~853(m, 2H),
月B 異性体混合物	437(s,3H), 490(s,2H), 697~7.83(m,		870-897(m, 1H), 267(d, 1H)
	3H), 9.30(s,1H)	8	160 (d, 3H), 247(e, 3H), 250(e, 5H),
	253(a,3H) 263(a,3H) 393(a,3H)		5.23(q,18), 7.50(s,18), 7.77(s,18)
ZA 契性体混合物	437(0.3H), 490(0,2H), 70~783(B,		833(0,18) 843(0,18) 890(4,18)
29'	3H), 93D(e, 1H)		9.80(a, 1H)
•••	250(a,38), 260(a,38), 390(a,38),	10	246(8,9H), 430(0,3H), 483(0,2H),
5A 5B	430(a,3H), 483(a,2H), 70~780(a,		7.40~780(m, 3H), 9.50(d, 1H)
	38), 930(#,18)	11	243(#,6E), 247(#,8E), 430(#,5E),
	250(e,3H) 263(e,3H) 437(e,3H),		497(s,2H), 720(s,2H), 740(d,1H),
•	487(s,2H), 730~760(m,3H), 76~80		950(d, 1H)
	(m, 1H) 937(e, 1H)	15	243(s,3H), 250(s,3H), 263(s,3H),
. 5	247(s,38), 260(s,38), 433(s,38),		2.70(s, 3H), 4.90(s, 2H), 7.50(s, 1H),

270(s,18), 860(s,18), 847(s,18)

本発明の新規なスルフェンアミドを医薬品製 剤中にとりこむ場合の具体例を、下配の実施例 によつて示す。

\_48\_

### 李旗倒80 錠剤

3-メトキシー 4,9,10-トリメナルー5-旦 - ピリド [1,2:4,5][1,2,4] ナアジアジノー [2,3-4] - ベンズイミダゾールー13-イウム クロライド (2509) な、ミキアー中で、

無水ラクトース	500 🗸
# 46 # Ja 44 10 17	500#

架橋したボリビニルピロリドン 1009 と混合した。ステアリン酸マグネシウム59を 酸加し、得られた混合物を圧縮し、各重量が 275mの袋剤とした。

# 生物学的試験

I。 生体内における胃の H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP アーゼの抑制

版の同の H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATP アーゼな、Biochim. Biophys, 第465巻、311~530頁、1977年に配載さ れたサプコマニ等による方法に従い。精製した。 袋蛋白 1 D'AS (上記の引例に記載されている胃 最の断片)を、 2 mmost/st のピペラジンー H.H - ピスー(2-エチンスルホン酸)提貨液(印 7.4 ) および最終容量 1 ㎡中の漢度 10-7~10-4 Mの試験化合物と共に培養した。(試験化合物 はメメノール中化俗解した。これらのストック 溶液の一定部分を1多未満の最終メタノール機 度に希釈した。との格放自体は酵素活性に影響 をおよぼさない)30分間培養した後、Blochim. Biophys. 第728春、31~38頁、1983年K配 **敢されたウオールマーク等による方法に従い。** 残存する Ft Kt - ATP アーゼ活性を制定した。 投与量・腐応曲蓋を作成することにより、半~ 最大値抑制(Idao)における機能を顔定すると

-43-

とができた。実施例 1 A および 1 B による異性 体温合物を試験した結果、 IO58 - 6.1 0<sup>-7</sup>M が得 られた。

(こ) 意識のある犬の胃酸分泌に対する生体内抑制作用 は助力法

慢性胃フィステルの疾息を有する犬を用いた。 それらの犬に外科手術を施し、胃に胃カニューレを挿入し、試験化合物を十二指島へ直接投与するための十二指島フィステルをつくつた。手衛後4週間の回復期を経た後、一週間に一度、各犬に試験を行つた。各試験の前18時間は、食物および水を与えなかつた。

飲験化合物を 0.5 ヺメトセル <sup>●</sup> (90 H4、 15,000、 ダワ・ケミカル社製)中に題調させ、 直ちに複数を加えて声を約4 に開発し、 ドチュ ロブを用いてこの整濁液を経口投与した。 1 時 間後、ヒスタミンを 1 時間に 400~600 nmo&

-48-

ト(190~2209)を用い、一方には試験化合物による試験を、他方には対照試験を行つた。 試験前24時間は水のみを与え、食物は与えなかつた。試験グループの動物には、試験の直前に0.61M HO&中に部解した試験化合物を経口的に投与し、対照グループの動物には、鉄代(QO1M HO&)を1 m/ トラットに純粋エタノール(胃粘膜の損傷を勝強するための標準試業)1 mを経口的に与えた。

50分後、ラットを二限化炭素で短息死させ、 それらの胃を解剖により摘出し、胃粘膜における名死損傷の存在を観察した。胃の損傷の長さの合計を試験ダループおよび対限ダループについて補定したが、それに先立ち、いずれのダループも5および30分前にエタノールで処置した。 単・生体内細胞保護作用:ラットにおけるエクノールによつて酵発された胃の損傷に対する作用

2 グループのメスのスプラタードーレイラフ

- 4 7-

上記の生物学的試験により、一般式IIaを有する化合物は、胃酸分泌を抑制し、また胃動粘膜の保護作用をも有することがわかる。

**特許出顧人** アクチエポラゲント・ヘツスレ

代 選 人 弁理士 高 木 千



M 2 A

第1頁の続き		
Solnt Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 401/12 513/16		7431-4C 8214-4C
513/22 //(C 07 D 513/14 221:00		8214-4C 8214-4C 8413-4C
285:00 235:00) (C 07 D 401/12		7330—4C 8413—4C
213:00 235:00)		7431—4C 7138—4C 8413—4C
(C 07 D 401/12 215:00		7431-4C 8413-4C
235:00) (C 07 D 513/16 221:16		8413-4C 8214-4C
285:00 285:00 235:00)		8413-4C 7330-4C 8413-4C